



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①⑩ **DE 199 53 637 A 1**

⑤① Int. Cl.7:
A 61 K 51/00
A 61 K 51/02
A 61 K 49/04
A 61 N 5/00
// A61K 103:30

②① Aktenzeichen: 199 53 637.6
②② Anmeldetag: 9. 11. 1999
④③ Offenlegungstag: 23. 5. 2001

⑦① Anmelder:

Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 76133
Karlsruhe, DE; Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg, 06108 Halle, DE

⑦② Erfinder:

Kernert, Norbert, 76646 Bruchsal, DE; Schlösser,
Klaus, Dr., 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, DE;
Fleig, Wolfgang, Prof. Dr., 06120 Halle, DE; Leßke,
Joachim, Dr., 06114 Halle, DE; Luckner, Martin, Prof.
Dr., 06120 Halle, DE; Brandsch, Matthias, Dr., 06114
Halle, DE; Hause, Gerd, Dr., 06120 Halle, DE;
Paschke, Reinhard, Dr., 06179 Langenbogen, DE;
Arnold, Manfred, Dr., 06667 Leißling, DE; Frank,
Willy, Dr., 06246 Bad Lauchstädt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Thuliumhaltige Mischung

⑤⑦ Die Erfindung betrifft eine thuliumhaltige Mischung.
Aufgabe der Erfindung ist es, einfach herstellbare und gut
handhabbare neutronenaktivierte radioaktive Materialien
zu finden, die für die verschiedensten Anwendungen ein-
setzbar sind.
Gelöst wird diese Aufgabe durch eine homogene fein-
verteilte Mischung von Thuliumoxid mit einem Matrix-
material.

DE 199 53 637 A 1

Die Erfindung betrifft eine thuliumhaltige Mischung.

Es sind radioaktive Medizinprodukte bekannt, die z. B. in Form von Stents zur Gallensaftdrainage bei tumorbedingten Stenosen eingesetzt werden. Bei den bisher bekannten Produkten werden Metalle als Strahlenquelle benutzt, die z. B. in Form einer Drahtspirale direkt in Körperhöhlen, wie den Gallengang eingeführt werden (EP 539 165), oder sich im Inneren eines Stents/Katheters befinden (EP 801 961). Zur Verhinderung mechanischer Beschädigungen werden die radioaktiven Quellen gewöhnlich ummantelt (EP 778 051). Dabei ist die mechanische Belastbarkeit der metallischen Strahlenquellen gering sobald sie eine bestimmte Dicke überschreiten, so daß z. B. Spulen aus dünnem Draht verwendet werden müssen. Auch verringern die im Inneren liegenden Strahlenquellen das freie Volumen von Stents/Kathetern, so daß diese relativ leicht verstopfen. Die beschriebenen Lösungen sind zudem relativ aufwendig und teuer und deshalb für die Praxis wenig geeignet.

Patent EP 778 051 beschreibt die Verarbeitung von metallischem Thulium zu einem Draht, der nach Radioaktivierung als Strahlenquelle geeignet ist. Metallisches Thulium ist jedoch eine instabile Verbindung, die durch Wasser und Körperflüssigkeiten zersetzt wird. Das metallische Thulium muß deshalb von einem Mantel aus z. B. Titan umgeben werden, der den Kern vor mechanischen und chemischen Einflüssen schützt. Für die Herstellung des Thulium-haltigen unummantelten Drahtes ist ein aufwendiges Verfahren notwendig. Es umfaßt das Herstellen von Kern und Hülle, das Ziehen des doppelten Drahtes auf den gewünschten Durchmesser, das Schneiden auf die gewünschte Länge und das sorgfältige Verschmelzen der Enden, bei dem der Kern vollständig vom Mantel umhüllt werden muß.

Zudem ist bekannt, die Stents mit einem Antigen zu beschichten und einen radiomarkierten Antikörper an das Antigen zu binden (WO 98/43694). Ihre Herstellung ist jedoch aufwendig und teurer, weshalb sie keinen Eingang in die Routine der Klinik gefunden haben.

In WO 92/03170 wird vorgeschlagen, Mikrokugeln, die aus radioaktivem Material umhüllt von mehreren Schichten bestehen, als solche oder in einem Band oder Draht enthalten einzusetzen. Hierzu ist es jedoch erforderlich, diese Mikrokugeln aufwendig herzustellen.

Der in den Patentansprüchen angegebenen Erfindung liegt das Problem zugrunde, einfach herstellbare und gut handhabbare neutronenaktivierte, radioaktive Materialien zu finden, die für die verschiedensten Anwendungen einsetzbar und entsprechend anpaßbar sind.

Dieses Problem wird durch die in den Patentansprüchen angegebenen Merkmale durch neue mittels Neutronen radioaktivierbare Materialien gelöst, die Thuliumoxid homogen und fein verteilt in einem Matrixmaterial enthalten.

Durch die Radioaktivität des mit Neutronen behandelten Materials wird das Wachstum von Tumorzellen begrenzt bzw. ein Rezidiv von narbigen Stenose (Hemmung von Fibroblastenwachstum) verhindert.

Die Verwendung des inertesten Thuliumoxids gewährleistet, daß es bei Kontakt mit Körperflüssigkeiten oder -geweben zu keinen unerwünschten Reaktionen kommt, die eine Veränderung des Materials oder eine chemische Schädigung des Körpers hervorrufen. Thuliumoxid ist wasserunlöslich und gut körpervertäglich. Partikel unterschiedlicher Größe dieser Substanz sind einfach zu verarbeiten und mit unterschiedlichen Matrixmaterialien (u. a. Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, Silikon und PMMA (hochverdichtetes Plexiglas)) mischbar. Das Matrixmaterial dient dazu, das Thuliumoxid

homogen aufzunehmen und bei geeigneter äußerer Formgebung dauerhaft zu umschließen.

Bei der Verwendung von Thulium ist von Vorteil, daß es in der Natur nur in Form eines stabilen Isotops vorkommt und damit durch die Radioaktivierung nicht eine unübersichtliche Zahl von radioaktiven Isotopen entsteht. Ferner handelt es sich bei dem Zerfallsprodukt ^{170}Yb ebenfalls um ein stabiles Isotop, so daß kein weiterer Kernzerfall auftritt. Weiterhin zerfällt ^{170}Tm überwiegend unter Abgabe einer β -Strahlung, die aufgrund ihrer Reichweite für zahlreiche Anwendungen geeignet ist. Der geringe Anteil (ca. 2,5% der Gesamtaktivität) von γ -Strahlung ist hinsichtlich der von ihr ausgehenden Gefahr für gesundes Gewebe, das den zu bestrahlenden Tumor bzw. das zu bestrahlende Zielgebiet umgibt, wegen der geringen Intensität der γ -Strahlung aus strahlenmedizinischer Sicht zu vernachlässigen.

Von Vorteil ist weiterhin, daß die hergestellten Bauteile und Endprodukte nach Abklingen der Radioaktivität (z. B. nach Überschreiten der Lagerzeit) erneut auf die selbe Art und Weise radioaktiviert und wieder verwendet werden können. Desgleichen ist ein Recycling der verwendeten Materialien möglich, um damit andere oder gleiche Produkte nach Vernahlen und Neuextrusion sowie Radioaktivierung herzustellen.

Durch die Radioaktivierung mittels Neutronenbehandlung wird der Kern des Thulium-169 in einen instabilen Zustand versetzt und das neu entstandene Isotop Thulium-170 zerfällt aus diesem instabilen Zustand mit einer Halbwertszeit von ca. 4 Monaten (128,6 Tagen) unter Abgabe von β -Strahlung und γ -Strahlung. Aufgrund des hohen Kerndurchmessers eignet sich Thulium besonders, zusätzliche Neutronen aufzunehmen. Die erste β -Fraktion (rel. Intensität etwa 81,6%) hat eine Energie von maximal 986 keV (durchschnittliche Energie 323,1 keV), die zweite Fraktion (rel. Intensität von etwa 18,3%) eine Energie von maximal 883 keV (durchschnittliche Energie von 290,5 keV). Die ausgesandten β -Strahlen haben im Gewebe eine Reichweite von wenigen Millimetern.

Der Anteil des Thuliumoxids, der dem Matrixmaterial zugesetzt wird, hat einen Prozentsatz von 0,1 bis 25%. Bei Zusatz von mehr als 25% der seltenen Erden würden zum einen die Materialkosten steigen und zum anderen die mechanischen Eigenschaften des Matrixmaterials sich zum Beispiel durch erhöhte Brüchigkeit verändern. Bei einem niedrigeren Anteil als 0,1% würden sich die notwendigen Bestrahlungszeiten im Neutronenfluß zu stark verlängern. Durch zu lange Bestrahlungszeiten wird aber die Bestrahlung zu teuer und es könnten mechanische Schäden des Matrixmaterials auftreten.

Ein Thuliumanteil von 4 bis 6 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial ist aus diesen Gründen günstig.

Als Matrixmaterial eignen sich die unterschiedlichsten körpervertäglichsten, für die Anwendung in der klinischen Medizin geeigneten Materialien, wie z. B. die Kunststoffe Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, PMMA oder Silikon auch mit Verstärkung durch Faserwerkstoffe, wie z. B. Glasfasern oder Kohlefasern. Voraussetzung für das Matrixmaterial ist nur, daß es sich mit Thuliumoxid mischen läßt, dabei die geforderten mechanischen Eigenschaften wie z. B. Stabilität und Flexibilität behält und die nötige chemische Stabilität gewährleistet ist.

Für die Anwendung bei Endoprothesen im Bereich der Gallenwege und des Pankreasgangs hat sich Polyethylen aufgrund seiner Flexibilität, Haltbarkeit, Resistenz gegenüber Körperflüssigkeiten, günstigen Kosten, und einfachen Verarbeitungsmöglichkeiten als vorteilhaft erwiesen.

Den neutronenaktivierbaren radioaktiven Materialien

können Röntgenkontrastmittel zugesetzt werden, um die Lage daraus hergestellter Endoprothesen mittels Röntgendurchleuchtung bestimmen bzw. korrigieren zu können. Als Kontrastmittel eignen sich z. B. Bariumsulfat, Quecksilbersulfid oder Bismutsubcarbonat. Bei Verwendung von Teflon (fluorierte Matrix) ist zur Sichtbarmachung im MRT kein zusätzliches Kontrastmittel erforderlich. Vorteilhaft für eine gute Kontrastgebung in der Röntgendurchleuchtung ist ein Kontrastmittelgehalt von z. B. mehr als 10 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial. Ein Gehalt von mehr als 40% führt zu einer zu starken Veränderung der mechanischen Eigenschaften, z. B. im Hinblick auf Sprödigkeit und Flexibilität, so daß der Kontrastmittelanteil am Endprodukt bei 10 bis 40% liegen sollte.

Das radioaktivierbare Material, bestehend aus Matrix und Thuliumoxid (und ggf. Kontrastmittel), oder daraus hergestellte Endprodukte können vor oder nach der Aktivierung mit weiteren radioaktivierbaren, radioaktiven oder nicht radioaktiven Materialien oder Bauteilen kombiniert werden.

Je nach beabsichtigtem Effekt können dafür verschiedene Substanzen mit unterschiedlicher Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie kombiniert werden. Beispielsweise wäre die Kombination mit weiteren seltenen Erden mit geringer Halbwertszeit sinnvoll, um eine hohe Initialdosis setzen zu können. Weiterhin ist es möglich, durch verschiedene Verfahren Radioaktivität in den Werkstoff einzubringen, z. B. durch zusätzliche Implantation von ^{32}P in die Oberfläche.

Je nach Problemstellung kann es günstig sein, nur den Teil des Katheters radioaktiv zu halten, der in direktem Kontakt zu der zu behandelnden narbigen Stenose oder Tumorstenose kommt.

Zur Versteifung der Stents oder zum Erreichen bestimmter mechanischer Eigenschaften kann dabei das Material auf einen inerten Träger aufgebracht werden, beispielsweise Kunststoffe oder Metalle bzw. Metallgitter.

Es ist vorteilhaft, die Aktivierung der Stents durch Neutronen nach medizinisch zugelassener Sterilisation und steriler Verpackung vorzunehmen, weil dadurch weitere Handhabungs- und Produktionschritte mit radioaktiven Materialien vermieden werden können. Die vorhandene γ -Strahlendosis bei der Neutronenbestrahlung im Reaktor erzielt ebenfalls eine sterilisierende Wirkung.

Die Höhe der später emittierten Radioaktivität kann nicht nur durch den Gehalt an Thuliumoxid reguliert und voraus berechnet werden, sondern ist auch durch Veränderung von Dauer und Intensität der Neutronenstrahlung möglich. So steigt die erzielte Radioaktivität im für technische und medizinische Anwendungen relevanten Bereich proportional zur Bestrahlungszeit an. Dies geht auch am Beispiel Thuliumoxid aus der folgenden Näherungsformel zur Berechnung der resultierenden Radioaktivität pro cm Probenlänge hervor: $A = n \sigma \phi \ln 2 / T_{1/2}$ (n = Anzahl der Tm-Atome/cm; σ = 105 barn = $105 \times 10^{-24} \text{ cm}^2$; $T_{1/2}$ = Halbwertszeit = 128,6 d; ϕ = $1,85 \times 10^{12} \text{ N/cm}^2$; t = Bestrahlungszeit).

Das radioaktivierte Material bzw. die radioaktivierten Endoprothesen sind gut körpervertäglich und dienen als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier. Die durch die Radioaktivierung vom Endprodukt ausgehende β - und γ -Strahlung kann prinzipiell das Zellwachstum z. B. von Tumorzellen, Fibroblasten und Bakterien hemmen.

Ziel ist es, zunächst das Zellwachstum eukaryotischer Zellen zu hemmen sowie u. U. auch ruhende eukaryotische Zellen abzutöten. Um außerdem prokaryotische Zellen, wie Bakterien und Pilze, abzutöten bzw. ein weiteres Wachstum zu verhindern sind deutlich höhere Dosen als bei eukaryotischen Zellen erforderlich. Dies ist für einzelne Anwendungen im menschlichen Körper, z. B. um eine Besiedelung der

Implantatoberfläche mit prokaryotischen Organismen zu verhindern, auch in Kombination mit anderen Verfahren wie z. B. einer Silberbeschichtung oder einer antibiotischen Therapie von Bedeutung. Durch den exponentiellen Abfall der applizierten Dosis bei zunehmenden Abstand vom Stent wird ein Effekt auf prokaryotische Zellen insbesondere auf der Implantatoberfläche erzielt.

Stents in Form von Schläuchen dienen als Endoprothesen dazu, röhrenförmige Hohlorgane, wie Gallenwege oder die Luftwege durchgängig zu halten.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Herstellung des Materials

Polylethylen, dessen Rezeptur zur Herstellung von Gallengang- und Pankreasgangendoprothesen zugelassen ist, wird 5% Thuliumoxid (Tm_2O_3) in Pulverform (handelsüblich oder in einer Kugelmühle fein vermahlen) sowie 20% BaSO_4 als Kontrastmittel zugesetzt. Dabei findet eine innige Vermischung statt. Beim Aufschmelzen (Erwärmen auf etwa 200°C) bleiben die feingemahlten Teilchen in der Mischung suspendiert und sind nach dem Abkühlen des Polymers homogen in der Masse verteilt und vom Kunststoff fest umschlossen.

Beispiel 2

Herstellung eines Gallengangstents

Aus dem aufgeschmolzenen Kunststoff gemäß Beispiel 1 wird durch eine Spritzgußmaschine (Extruder) ein Schlauch mit einem Innendurchmesser von 2,5 mm und einer Wandstärke von 0,25 bis 0,5 mm hergestellt. Dieser Schlauch wird anschließend zu einer Endoprothese in den üblichen Abmessungen weiterverarbeitet, indem er auf eine Länge von 5 bis 10 cm geschnitten wird. An beiden Enden dieser Stücke werden Teile eines Kunststoffschlauches mit den selben Durchmessern angeschweißt, die ohne Zusatz von Thuliumoxid hergestellt wurde. Bei einem insgesamt 14 cm langen Stent ist das dem Duodenum zugewandte Ende in einer Länge von 4 cm Thuliumoxid-frei, um Schäden an der Darmmukosa und anderen Geweben zu vermeiden. Das der Leber zugewandte Ende ist ebenfalls auf einer Länge von 2 cm Thuliumoxid-frei gehalten. An beiden Enden des Rohlings wird ein Span abgehoben, der wie ein Widerhaken wirkt und die Verankerung des Stents im Gallengang ermöglicht.

Die Stents werden in Kunststoffbeutel verschweißt und mit Ethylenoxid sterilisiert. Anschließend werden sie in einem Kernreaktor durch Bestrahlung mit Neutronen aktiviert. Die danach durchgeführte Ausgangskontrolle vermisst das Spektrum der ausgesandten Strahlung und deren Intensität.

Um eine Aktivität von z. B. $18 \mu\text{Ci}$ pro cm Schlauchlänge bei einem Gewichtsanteil von 4,38% ^{169}Tm zu erhalten, muß bei einem Elektronenfluß von etwa $2 \times 10^{12} \text{ n/cm}^2/\text{sec}$ über etwa 135 min bestrahlt werden. Um eine Proliferationshemmung bei Tumorzellen zu erreichen, ist eine Aktivität von $15 \mu\text{Ci/cm}^2$ in vitro ausreichend.

Beispiel 3

Um das Zellwachstum z. B. von Tumorzellen oder Fibroblasten im Abstand von 2 bis 3 mm zu einem radioaktiven Thuliumoxid-haltigen Kunststoffröhrchen mit einem

Durchmesser von etwa 3 mm in vitro zu hemmen, sind je nach der Strahlensensibilität der Zellart ungefähr 6 bis 20 $\mu\text{Ci/cm}$ Röhrenlänge erforderlich. Um ruhende eukaryotische Zellen im selben Versuchsaufbau abzutöten, sind höhere Strahlungsdosen erforderlich. Diese betragen je nach Strahlensensibilität der Zelle ungefähr 12 bis 50 $\mu\text{Ci/cm}$ Schlauchlänge.

Patentansprüche

1. Thuliumhaltige Mischung bestehend aus einem Matrixmaterial und darin homogen verteiltem Thuliumoxid, die durch Neutronenbehandlung radioaktivierbar ist. 10
2. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Thuliumoxidanteil von 0,1 bis 25 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial. 15
3. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 und 2, gekennzeichnet durch einen Thuliumoxidanteil von 3 bis 6 Gew.-% bezogen auf das Matrixmaterial. 20
4. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 3, gekennzeichnet durch körperverträgliche, für die Anwendung in der klinischen Medizin einsetzbare Kunststoffe als Matrixmaterial.
5. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 4, gekennzeichnet durch Polyethylen, Polyamid, Polypropylen, Polytetrafluorethylen, Polyvinylidenfluorid, Teflon, Silikon oder PMMA mit oder ohne Faseranteil wie Kohle- oder Glasfasern als Matrixmaterial. 25
6. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 5, gekennzeichnet durch einen Zusatz von Röntgenkontrastmitteln (z. B. BaSO_4). 30
7. Thuliumhaltige Mischung nach Anspruch 1 bis 5, gekennzeichnet durch mindestens eine weitere radioaktive und/oder radioaktivierbare Komponente mit sich vom Thuliumoxid unterscheidender Halbwertszeit, Strahlungsart und -energie. 35
8. Verwendung der Mischung nach Anspruch 1 bis 7 als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier.
9. Stents als Endoprothesen, die als Schläuche für den Einsatz in Höhlen bzw. Gangsystemen des Körpers vorgesehen sind, bestehend aus einer Mischung nach einem der Ansprüche 1 bis 7. 40
10. Stents nach Anspruch 9, welche durch Neutronenbehandlung radioaktiviert sind. 45
11. Stents nach Anspruch 9, welche nach sterilem Verpacken durch Neutronenbehandlung radioaktiviert wurden.
12. Verwendung der Stents nach Anspruch 9, 10 oder 11 als therapeutisches Mittel bei Mensch und Tier. 50
13. Verwendung der Stents nach einem der Ansprüche 9 bis 12 als therapeutisches Mittel, um röhrenförmige Hohlorgane durchgängig für Körperflüssigkeit oder Luft zu halten. 55

60

65